

氏 名	原 祐輔
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第929号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	薬物代謝酵素阻害による薬物間相互作用の予測に関する研究
論文審査委員(主査)	横井 毅(医学系研究科・教授)
論文審査委員(副主査)	辻 彰(自然科学研究科・教授), 官本 謙一(医学部附属病院・教授), 松下 良(自然科学研究科・助教授), 中島 美紀(医学系研究科・助教授)

Abstract

Drug-drug interactions represent a serious problem in clinical practice. Cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes are common sites of drug interactions in human. Drugs may act as inhibitors of these enzymes, leading to altered clearance of a second drug. In the present study, we investigated the inhibitory effects of a variety of drugs on the mexiletine *p*-hydroxylase activities by CYP, and on the morphine glucuronosyltransferase activities by UGT in human liver microsomes, to predict drug-drug interactions.

Mexiletine, an antiarrhythmic agent, is used for the control of ventricular arrhythmias and for neuropathic pain from cancer or diabetes mellitus. It is sometimes used together with psychotropic drugs in patients with depression, schizophrenia or sleep disorder. To predict possible drug interactions between mexiletine and psychotropic drugs, the inhibitory effects of 14 psychotropic drugs (phenytoin, carbamazepine, fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine, citalopram, sertraline, imipramine, desipramine, haloperidol, thioridazine, olanzapine, etizolam, and quazepam) on mexiletine metabolism in human liver microsomes were determined. Finally, the present study predicted the possibility of drug interactions between mexiletine and paroxetine, fluoxetine, desipramine, and thioridazine in clinical use.

Morphine, an analgesic drug, is used for the treatment of acute and chronic pain syndromes for cancer patients. We investigated the inhibitory effects of 21 drugs including anticancer drugs (etoposide, irinotecan, SN-38, tamoxifen), immunosuppressants (tacrolimus, cyclosporine A, mycophenolate), analgesics (diclofenac, acetaminophen, naloxone), anticonvulsants (carbamazepine, valproic acid), antidepressants (imipramine, clomipramine, amitriptyline, desipramine), and antipsychotic drugs (diazepam, lorazepam, oxazepam, olanzapine, milnacipran) on morphine glucuronidation. Ten out of 21 drugs, tamoxifen, tacrolimus, diclofenac, carbamazepine, imipramine, clomipramine, amitriptyline, diazepam, lorazepam and oxazepam were predicted to cause the drug-drug interaction with morphine *in vivo*, resulting in altered analgesic efficacy and the risk of side effects.

The results obtained in this study will assist clinicians in choosing the proper drugs and/or dosages, and enable them to anticipate potential drug-drug interactions.

要旨

[緒言]

臨床において薬物は日常的に併用されることが多く、患者の10%以上に薬物間相互作用が起きていると言われている。特に治療域の狭い薬物については、薬物間相互作用に起因する臨床症状が強く現れ、薬物療法上の大きな問題となる。従って薬物の評価や臨床適応においては、起こり得る薬物相互作用の性質とその程度を適切に予測し、薬物療法実施にあたっては、患者の不利益にならないような薬の選択が重要である。

薬物動態学的相互作用の中でも、代謝過程に関連した相互作用が临床上問題となることが多い。薬物代謝に中心的な役割を果たす酵素は cytochrome P450 (CYP) と UDP-glucuronosyltransferase (UGT) である。薬物相互作用の約3分の1は薬物代謝酵素の誘導や阻害作用によると言われている。1981年以降、日本人の死亡原因第1位は悪性新生物(癌)であり、現在では死亡原因の約30%を占めるようになり、癌患者は年々増加傾向にある。癌患者の病態は癌進行に伴う肝・腎障害を併発していることが多く、薬物動態に大きく影響を及ぼす可能性が高いため、多種・多剤併用は薬物相互作用発現をきたす危険性が高い。本研究では、癌治療継続時において併用される機会の多い薬物間による相互作用の予測について、CYPやUGTの酵素阻害の観点から検討した。

[実験材料および実験方法]

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYPによるメキシレチン水酸化酵素活性に及ぼす抗精神病薬14種類(フェニトイン、カルバマゼピン、フルボキサミン、パロキセチン、フルオキセチン、シタロプラム、セルトラリン、イミプラミン、デシプラミン、ハロペリドール、チオリダジン、オランザピン、クアゼパム、エチゾラム)の阻害効果を検討した。また、UGTによるモルヒネグルクロン酸抱合活性に及ぼす21種類の薬物(抗癌薬:エトポシド、イリノテカン、活性代謝物のSN-38、タモキシフェン、免疫抑制薬:タクロリムス、シクロスポリンA、ミコフェノール酸、鎮痛薬:ジクロフェナク、アセトアミノフェン、麻薬拮抗薬:ナロキソン、鎮痛補助薬:カルバマゼピン、バルプロ酸、イミプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、ベンゾジアゼピン系薬物:ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、抗精神病薬:オランザピン、ミルナシプラン)の阻害効果を検討した。*In vitro*で求めた阻害定数 K_i および、臨床における阻害薬濃度 I を用いて*in vivo*における薬物間相互作用を、以下の式に基づいて定量的に予測した。

$$CL_{int}(+阻害薬)/CL_{int}(-阻害薬) = 1/(1+I/K_i) \quad (I: 阻害薬濃度, K_i: 阻害定数)$$

[実験結果・考察]

メキシレチンの主要代謝酵素はCYP2D6であり、今回選択した薬物の約7割がCYP2D6の基質であった。本研究結果よりパロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、デシプラミン、チオリダジンがメキシレチン水酸化酵素活性に対して強い阻害作用を示した。*In vivo*への定量的予測を行った結果、フルオキセチンはメキシレチン

の代謝阻害によりメキシレチンのクリアランスを 20%以下にまで減少させると予測された (Table 1). またパロキセチンは mechanism-based inactivation 作用を有し, 長期にわたって有害事象が起こり得る可能性が示唆された.

Table 1. Predicted change of *in vivo* clearance of mexiletine by psychotropic drugs.

Psychotropic drugs	I _{max} (μ M)	Protein binding (%)	I _u (nM)	I _{u,liver} (μ M)	K _i (μ M)	1+I _{u,liver} /K _i
Paroxetine	1.5	95	75	2.3	1.7 ^a	2.4
Fluoxetine	1.5	94	90	2.7	0.6	5.5
Setraline	0.6	98	12	0.4	7.6	1.1
Desipramine	1.1	83	187	5.6	3.2	2.8
Thioridazine	1.6	98	32	0.6	0.5 ^a	2.2

^a In the case of mixed-type inhibition, the lower K_m value was used for the calculation.

モルヒネは主に UGT2B7 によってグルクロン酸抱合反応を受ける. 臨床においてジクロフェナクやクロミプラミン, アミトリプチリンはモルヒネとその代謝物の体内動態を変動させることが報告されており, *in vitro* での定量的結果, *in vivo* での報告と一致した結果が得られた. 一般に UGT を介した薬物間相互作用の場合, CYP と比べて *in vivo* への定量的予測は困難といわれているが, モルヒネグルクロン酸抱合反応を強く阻害したタモキシフェン, タクロリムス, ジクロフェナク, カルバマゼピン, イミプラミン, クロミプラミン, アミトリプチリン, ジアゼパム, ロラゼパム, オキサゼパムはモルヒネとの相互作用を惹起する可能性が示唆された (Table 2).

Table 2. Inhibition of morphine 3- and 6-glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes by 14 drugs.

Drug	I (μ M)	Morphine 3-glucuronosyltransferase activity				Morphine 6-glucuronosyltransferase activity			
		K _s (μ M)	K _i (μ M)	Inhibitory type	1 + I/K _i	K _s (μ M)	K _i (μ M)	Inhibitory type	1 + I/K _i
Tamoxifen	0.48		81	Noncompetitive	1.0		27	Noncompetitive	1.0
Tacrolimus	0.04	347	95	Mixed	1.0	101	46	Mixed	1.0
Mycophenolate	60		713	Noncompetitive	1.1		296	Noncompetitive	1.2
Diclofenac	9.4		22	Noncompetitive	1.4		24	Noncompetitive	1.4
Naloxone	0.05		518	Noncompetitive	1.0	1298		Competitive	1.0
Carbamazepine	42	243	118	Mixed	1.4	78	47	Mixed	1.9
Imipramine	1.9		81	Noncompetitive	1.0	60	33	Mixed	1.1
Clomipramine	1.4		20	Noncompetitive	1.1	19	6	Mixed	1.2
Amitriptyline	0.8		248	Noncompetitive	1.0	111	30	Mixed	1.0
Desipramine	1.1		177	Noncompetitive	1.0	458	111	Mixed	1.0
Diazepam	1.8		47	Noncompetitive	1.0		9	Noncompetitive	1.2
Lorazepam	0.2	239	53	Mixed	1.0	65	17	Mixed	1.0
Oxazepam	5	519		Competitive	1.0	41	93	Mixed	1.2
Olanzapine	0.04		196	Noncompetitive	1.0		266	Noncompetitive	1.0

The K_s and K_i values are inhibition constants on the slope (competitive) and on the intercept (noncompetitive), respectively.

In the case of mix-type inhibition, the lower K_i was used in the calculation.

The plasma concentration of oxazepam was from Court et al., and those of the other drugs were from Gilman et al.

以上, 本研究ではメキシレチンとモルヒネの代謝阻害による薬物間相互作用の予測を行った. 臨床医・薬剤師は処方選択の際, 相互作用発現を回避する薬物選択が必要であり, 本研究結果は薬物の選択や相互作用・副作用回避に有用な情報となり得る.

学位論文審査結果の要旨

Cytochrome P450 (CYP) や UDP-glucuronosyltransferase (UGT) は临床上使用される多くの薬物の代謝に関わっている代謝酵素である。これら薬物代謝酵素の阻害は、薬物のクリアランスを低下させ、薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性が高い。本論文では、CYP と UGT に対して酵素阻害による薬物間相互作用の予測について検討した。第一に、CYP の阻害による相互作用の予測として鎮痛補助薬として使用される抗不整脈メキシレチンを用いて検討した。併用時に特に注意すべき薬物はパロキセチン、フルオキセチン、デシプラミン、チオリダジンであることを明らかにした。またパロキセチンは mechanism-based inactivation 作用を有し長期にわたる有害作用が起こり得る可能性を示した。第二に、UGT の阻害による相互作用の予測としてモルヒネを用いて検討した。in vivo への定量的予測は困難ではあるものの、ジクロフェナクとクロミプラミンは阻害作用が顕著であり、併用によってモルヒネの血中濃度が増大するという in vivo での報告と一致する結果が得られた。またタモキシフェン、タクロリムス、カルバマゼピン、イミプラミン、アミトリプチリン、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムがモルヒネとの相互作用を惹起する可能性が示唆された。本研究成果は、臨床医や臨床薬剤師が相互作用を回避するための薬剤選択や副作用発現時の原因薬剤の探索に有用な情報を提供するものと評価され、薬学(博士)に値すると判定した。